

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 11-1149 ..... 06.12.07с/

Одобрено ..... 7 / 30.10.07

### 1. Име на лекарствения продукт

IMURAN 50 mg филмирани таблетки

### 2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg азатиоприн (*azathioprine*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

IMURAN се използва като имunosупресивен антимаболит самостоятелно или, по-често, в комбинация с други лекарства (обикновено кортикостероиди) и процедури за промяна на имунния отговор. Терапевтичният ефект се проявява след няколко седмици или месеца, като води до редуциране на необходимата доза кортикостероид. По този начин се намаляват токсичните прояви на кортикостероидите при продължително прилагане и в големи дози.

IMURAN в комбинация с кортикостероиди и/или други имunosупресивни продукти и процедури е показан за потискане реакцията на отхвърляне на трансплантирани органи от организма, като бъбреци, черен дроб и сърце, също така да редуцира необходимата доза кортикостероиди при бъбречна трансплантация.

IMURAN е показан за лечение на умерено тежки и тежки възпалителни заболявания на червата (Болест на Crohn и хроничен улцеро-хеморагичен колит), при пациенти с показана терапия с кортикостероиди, при пациенти с непоносимост към кортикостероиди или при рефрактерно на обичайното лечение заболяване.

При приложение на IMURAN самостоятелно или по-често в комбинация с кортикостероиди и/или други продукти и процедури се постига клинична полза (като намаляване на дозата или спиране приема на кортикостероиди) при някои пациенти, страдащи от следните заболявания:

- тежък ревматоиден артрит;
- системен lupus erythematosus;
- дерматомиозит и полимиозит;
- автоимунен хроничен активен хепатит;
- remphigus vulgaris;
- polyarteriitis nodosa;
- автоимунна хемолитична анемия;
- хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпура;
- релапсиращо-ремитентна мултипла склероза.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Ако лекарството не може да се приема перорално, може да се приложи интравенозно инжекционната форма на IMURAN. При възможност за перорален прием интравенозното приложение трябва да спре.



В отделни специфични клинични случаи трябва да се ползва информация от специализираната медицинска литература.

### **Приложение при възрастни**

#### **Дозировка след трансплантация**

В зависимост от типа на имunosупресивната терапия се прилага перорално доза до 5 mg/kg телесна маса (т.м.) през първия ден.

Прилага се поддържаща доза от 1 до 4 mg/kg т.м. дневно, като дозата трябва да се определи в зависимост от клиничните нужди и хематологичната поносимост.

Поради риск от отхвърляне на трансплантирания орган, дори при необходимост от прием на ниски дози, поддържащо лечение с IMURAN трябва да се прилага неопределено време.

#### **Дозировка при мултиплена склероза**

Препоръчаната дозировка за лечение на релапсираща ремитентна мултиплена склероза е 2-3 mg/kg т.м. дневно. За да бъде лечението ефикасно може да се наложи то да продължи повече от една година. Контролът на прогресията на заболяването може да не е очевиден и до две години лечение.

#### **Дозировка при други състояния**

В общия случай началната дозировка е между 1 и 3 mg/kg т.м. дневно, като в тези граници дозата може да се променя в зависимост от промяната на състоянието (може да се прояви след седмици или месеци) и хематологичната поносимост.

При установена промяна на състоянието в резултат от терапията поддържащата доза може да се намали до най-ниското ниво, необходимо за поддържане на това състояние. Ако в продължение на три месеца не настъпи подобрене в състоянието на пациента, трябва да се обсъди прекъсване на лечението с IMURAN. Въпреки това, при пациенти с възпалително заболяване на червата, лекарството трябва да се прилага най-малко 12 месеца, като промяна в клиничното състояние не се очаква по-рано от 3-4 месеца от началото на терапията.

В зависимост от състоянието и индивидуалния отговор от страна на пациента, включително хематологичната поносимост, за поддържаща терапия необходимите дози трябва да са в интервала от по-ниски от 1 mg/kg т.м. до 3 mg/kg т.м. дневно.

### **Приложение при деца**

#### **Дозировка след трансплантация**

Вж. Дозировка при възрастни след трансплантация.

#### **Дозировка при мултиплена склероза**

Мултиплена склероза не се диагностицира често при деца. Не се препоръчва приложение на IMURAN.

#### **Дозировка при други състояния**

Вж. Дозировка при други състояния при възрастни



**Приложение при пациенти в напреднала възраст** (вж. Дозировка при пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност).

Опитът в приложението на IMURAN при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Въпреки че наличните данни не дават доказателства, че честотата на нежеланите реакции от IMURAN при пациенти в напреднала възраст е по-висока от честотата при останалите пациенти, препоръчително е прилаганата дозировка да бъде в по-ниската област на дозовия диапазон. (вж. по-горе Дозировка при други състояния).

Особено внимание трябва да се обърне на мониторирането на хематологичната реакция и на намаляването на поддържащата дозировка до най-ниската терапевтична доза, необходима за присъствието на клиничен отговор.

### **Приложение при пациенти с бъбречни и/или чернодробни увреждания**

При пациенти с бъбречни и/или чернодробни увреждания се препоръчва приложение на дози в най-ниската област на терапевтичния диапазон (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### **4.3. Противопоказания**

IMURAN е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към azathioprine или към някоя от останалите съставки на лекарствения продукт. Установена свръхчувствителност към 6-mercaptopurine (6-MP) трябва да даде сигнал на предписващия лекар за възможна чувствителност към IMURAN.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

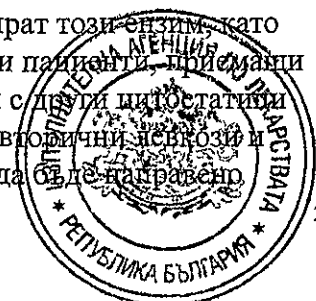
#### **Мониториране:**

При употребата на IMURAN съществуват потенциални рискове. Лекарството трябва да се предписва само ако по време на лечението пациентът може да бъде адекватно мониториран за токсични ефекти.

Предлага се през първите осем седмици на лечението веднъж седмично да се прави изследване на хематологичните показатели (пълна кръвна картина), включително на тромбоцитите. При приложение на високи дози или при тежко бъбречно и/или чернодробно увреждане тези показатели може да се изследват по-често. Честотата на изследванията на пълната кръвна картина може да се намали в течение на лечението, но се предлага пълна кръвна картина да се прави всеки месец, но не по-рядко от веднъж на три месеца.

Пациентите, приемащи IMURAN, трябва незабавно да уведомят лекуващия лекар при развитие на инфекции, внезапна поява на кръвонасядания, кървене или други признаци за костномозъчна супресия.

При някои пациенти има наследствен дефицит на ензима тиопуринометилтрансфераза (ТМРТ). Тези лица могат да проявяват повишена чувствителност към миелосупресивния ефект на azathioprine и склонност към бързо развитие на костномозъчна супресия след започване на терапия с IMURAN. Това състояние се влошава при едновременно приложение с лекарства, които инхибират този ензим, като olsalazine, mesalazine или sulphasalazine. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-mercaptopurine (активен метаболит на azathioprine) в комбинация с други цитостатици също е възможна връзка между понижената активност на ТМРТ и вторични хронични и миелодисплазия (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Може да бъде направено



лабораторно изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима ТМРТ. Установено е обаче, че с това изследване не могат да бъдат открити всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Ето защо е необходимо редовно изследване и проследяване на кръвната картина.

#### **Пациенти с бъбречни и/или чернодробни увреждания:**

Предполага се, че проявите на токсичност от IMURAN са по-чести при пациенти с бъбречна недостатъчност, но резултати от контролирани клинични изпитвания не подкрепят това предположение.

Въпреки това се препоръчва прием на най-ниски терапевтични дози, като трябва да се мониторира хематологичните показатели. При прояви на токсичност дозата трябва още да се намали.

Препоръчва се повишено внимание при приложение на IMURAN при пациенти с нарушена чернодробна функция и извършване на редовни чернодробни функционални тестове и изследвания на кръвната картина. При тези пациенти е възможно забавяне на метаболизма на IMURAN. По тази причина се препоръчва прием на най-ниски терапевтични дози. При прояви на токсичност от страна на черния дроб или кръвта дозата трябва още да се редуцира.

Има ограничени данни за ефекта при приложение на IMURAN при пациенти с наследствен дефицит на ензима хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (синдром на Lesch-Nyhan). Установява се липса на ефект при тези пациенти в резултат от нарушения метаболизъм. По тази причина, при този тип пациенти не се препоръчва приложение на IMURAN.

#### **Мутагенност:**

Хромозомни аберации се установяват при мъже и жени при прием на IMURAN. Трудно може да се определи влиянието на IMURAN за развитие на тези аномалии.

В поколението на пациенти на лечение с IMURAN се установяват хромозомни аберации в лимфоцити, като след известен период от време тези промени не се установяват. Изключително рядко се установяват аномалии в поколението на пациенти след лечение с IMURAN. Синергичен кластогенен ефект се установява за azathioprine и дълговълнови ултравиолетови лъчи при лечение на различни заболявания с azathioprine.

#### **Фертилитет:**

Облекчаването на хронична бъбречна недостатъчност чрез бъбречна трансплантация и приложение на IMURAN се придружава от повишаване на фертилитета при мъже и жени реципиенти на трансплантация (виж 4.6).

#### **Канцерогенност (вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции):**

Пациентите, на които се прилага имunosупресивна терапия, са изложени на повишен риск от развитие на неходжкинови лимфоми и други злокачествени образувания, предимно кожен рак (меланом и други видове кожен рак), саркоми (на Капоши и други видове саркоми) и рак на маточната шийка *in situ*. Изглежда рискът е свързан с интензитета и продължителността на имunosупресията, а не с приложението на специфичен имunosупресор. Има съобщения, че намаляването или преустановяването на имunosупресията може да бъде свързано с частична или пълна регресия на неходжкиновите лимфоми и саркомите на Капоши.

Пациентите, на които се прилагат няколко имunosупресори, може да са изложени на



риск от свръхимуносупресия, поради тази причина подобно лечение трябва да се провежда с най-ниската ефективна дозировка. Както обикновено при пациентите с повишен риск от развитие на кожен рак излагането на слънчева и ултравиолетова светлина трябва да се ограничава и пациентите трябва да носят защитавашо облекло и да използват слънцезащитни продукти с висок протективен индекс (виж също 4.8).

#### **Инфекция с Varicella Zoster virus (виж също 4.8. Нежелани лекарствени реакции):**

При пациенти, лекувани с имуносупресори, инфекциите, причинени от Varicella Zoster virus (VZV: варицела и херпес зостер) може да протекат тежко. Особено внимание е необходимо в следните случаи:

Преди започване приложението на имуносупресори, лекуващият лекар трябва да провери дали пациентът има анамнеза за VZV инфекции. В този случай полезно би било извършването на серологично изследване по отношение на Varicella Zoster virus, с което може да се установи дали пациентът е имал контакт с VZV в миналото. Пациентите без минала анамнеза за VZV излагане трябва да избягват контакт с лица с варицела и херпес зостер. Ако пациентът е изложен на VZV, трябва да се вземат предпазни мерки за отделянето му от пациент, които развиват варицела или херпес зостер. Може да се обсъди пасивна имунизация със специфичен varicella-zoster immunoglobulin (VZIG).

В случай че пациентът е инфектиран с VZV, трябва да бъдат предприети съответни мерки, които могат да включват противовирусна терапия и поддържащо лечение.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Взаимодействия с allopurinol/oxipurinol/thiopurinol:**

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от allopurinol, oxipurinol и thiopurinol. Това води до забавено превръщане на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в биологично неактивна 6-тиопикочна киселина. При едновременно приложение на allopurinol, oxipurinol и/или thiopurinol с 6-mercaptopurine или azathioprine дозата на 6-mercaptopurine и azathioprine трябва да се намали до една четвърт от дозата за прием.

##### **Взаимодействия с нервно-мускулни блокери:**

IMURAN може да засили невромускулната блокада, предизвикана от деполаризиращи миорелаксанти като succinylcholine. От друга страна лекарството може да доведе до отслабване на блокадата, предизвикана от недеполаризиращи миорелаксанти като tubocurarine.

При отделните пациенти това взаимодействие се проявява в различна степен.

##### **Взаимодействия с warfarin:**

Описва се потискане на антикоагулантния ефект на warfarin при едновременно приложение с azathioprine.

##### **Взаимодействия с цитостатици/миелосупресивни продукти:**

Когато е възможно трябва да се избягва едновременно приложение с цитостатици или продукти, които могат да потиснат функцията на костния мозък, напр. metoprolol, cisplatin, etoposide, irinotecan, mitoxantrone, procarbazine, topotecan, vincristine, vinorelbine. Има противоречиви данни за лекарствени взаимодействия, които водят до тежки промени в кръвната картина при едновременно приложение на IMURAN и с-интерферон. Резултат от

Описан е един случай на промени в хематологичните показатели.



едновременно приложение с captopril.

Предполага се, че indomethacin и cimetidine имат миелосупресивен ефект. Тези прояви може да се потенцират от едновременното приложение на тези продукти с IMURAN.

#### **Взаимодействия с аminosалицилати:**

Аminosалициловите производни (т.е. olsalazine, mesalazine или sulphasalazine) при условия *in vitro* инхибират ензима тиопурин-метилтрансфераза. Тези продукти трябва се прилагат с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с IMURAN (вж.4.4).

#### **Взаимодействия с други продукти:**

При условия *in vitro* furosemide забавя метаболизма на azathioprine в човешки чернодробни клетъчни култури. Не е установено клиничното значение на тези данни.

#### **Взаимодействия с ваксини:**

Теоретично имуносупресивната активност на IMURAN може да доведе до атипичен и потенциално вреден отговор към живи ваксини. По тази причина при пациенти на лечение с IMURAN е противопоказано прилагане на живи ваксини.

При приложение на убити ваксини е възможен по-слаб имуен отговор от страна на организма и подобна реакция се описва при приложение на ваксина срещу хепатит В по време на комбинирано лечение с кортикостероиди и azathioprine.

В проведено малко клинично изпитване е установено, че при прием на терапевтични дози IMURAN имунният отговор към поливалентната пневмококова ваксина не се променя неблагоприятно. Това се установява при определяне средните стойности на концентрация на специфични антикапсулни антители.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### **Бременност**

IMURAN не трябва да се прилага на жени, които са бременни или има вероятност да забременеят в близко бъдеще, без внимателна преценка на потенциалните рискове спрямо потенциалните ползи.

Данните за тератогенния ефект на IMURAN при човека са нееднозначни. Както при прием на други цитостатици се препоръчва да се прилагат подходящи контрацептивни мерки, ако някой от партньорите приема IMURAN.

Има съобщения за преждевременно раждане и малко телесно тегло при раждане след експозиция на майката към azathioprine, особено в комбинация с кортикостероиди. Има съобщения и за спонтанен аборт след експозиция на майката или бащата.

Azathioprine и/или негови метаболити се установяват в ниски концентрации в кръвта на плода и в амниотичната течност след приложение на azathioprine на майката.

Левкопения и/или тромбоцитопения се описват при част от новородените, чиито майки са приемали azathioprine по време на цялата бременност. Препоръчва се завишено внимание при мониторирането на хематологичните показатели по време на бременността.

#### **Кърмене**

6-mercaptopurine е идентифициран в коластрата и кърмата на жени, лекувани с azathioprine.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на azathioprine върху способността за шофиране или работа с машини. От фармакологичните свойства на продукта не може да се предскаже някакъв вреден ефект на лекарството върху тези дейности.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определяне честотата на нежеланите реакции. Нежеланите реакции може да варират в зависимост от показанията, за които се прилага лекарственият продукт.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  и  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/1\ 000$ ) и много редки ( $<1/10\ 000$ ).

##### Инфекции и инфестации

Много чести: Вирусни, гъбични и бактериални инфекции при трансплантирани пациенти, приемащи azathioprine в комбинация с други имunosупресори.

Не чести: Вирусни, гъбични и бактериални инфекции при останалите групи пациенти.

Пациентите, приемащи IMURAN като монотерапия или в комбинация с други имunosупресори, по-специално кортикостероиди, са показали повишена податливост на вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични форми на инфекция с VZV (варицела, херпес зостер) и с други инфекциозни агенти (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

##### Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Редки: Неоплазми, включително неходжкинови лимфоми, кожен рак (меланом и други видове кожен рак), саркоми (на Капоши и други видове саркоми) и рак на маточната шийка *in situ*, остра миелоидна левкоза и миелодисплазия (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Рискът от развитие на неходжкинови лимфоми и други злокачествени образувания, особено кожен рак (меланом и други видове кожен рак), саркоми (на Капоши и други видове саркоми) и рак на маточната шийка *in situ*, е по-голям при пациенти на лечение с имunosупресори, по-специално това важи за пациенти след трансплантация, подложени на агресивно лечение и в този случай трябва да се прилагат най-ниските ефективни терапевтични дози. Повишеният риск от развитие на неходжкинови лимфоми при имunosупресирани пациенти с ревматоиден артрит в сравнение с общата популация изглежда поне отчасти свързан с естествения ход на заболяването.

Има редки съобщения за остра миелоидна левкоза и миелодисплазия (в някои случаи свързани с хромозомни аномалии).

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Потискане на костномозъчната функция; левкопения.

Чести: Тромбоцитопения.

Не чести: Анемия.



Редки: Агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия, еритроидна хипоплазия.

Терапевтичната употреба на IMURAN може да бъде свързана със зависима от дозата, в общия случай обратима костномозъчна супресия, най-често с прояви на левкопения, в някои случаи с анемия и тромбоцитопения и, рядко, с агранулоцитоза, панцитопения и апластична анемия. Тези реакции се проявяват по-специално при пациенти, предразположени към миелотоксичност като тези с дефицит на TPMT и бъбречна или чернодробна недостатъчност, както и при пациенти, на които дозата IMURAN не е намалена при едновременен прием с allopurinol.

Описва се обратимо, зависимо от дозата повишаване на средния обем и на средното хемоглобиново съдържание в еритроцитите в резултат от терапията с IMURAN. Установени са мегалобластни промени в костния мозък, въпреки това случаите на тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия са редки.

### **Нарушения на имунната система**

Нечести: Реакции на свръхчувствителност.

Много редки: Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Епизодично са описвани различни клинични синдроми с характер на идиосинкретични прояви на свръхчувствителност след приложение на IMURAN. Те включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, фебрилитет, тръпки, екзантем, обриви, васкулит, миалгия, артралгия, хипотония, увредена бъбречна функция, увредена чернодробна функция и холестаза (вж. Хепато-билиарни нарушения).

В много случаи повторно развитие на симптомите при последващ прием потвърждава връзката с приема на IMURAN.

В повечето случаи след незабавно спиране приема на azathioprine и интравенозно приложение на разтвори, при необходимост, се установява подобряване на състоянието.

Наличието на други заболявания е допринесло за много редките случаи на летален изход.

При проявена свръхчувствителност към IMURAN за всеки индивидуален случай трябва да се прецени необходимостта от продължаване на терапията с продукта.

### **Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения**

Много редки: Обратим пневмонит.

### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести: Гадене.

Не чести: Панкреатит.

Много редки: Колит, дивертикулит и перфорация на червата при пациенти с трансплантация, тежка диария при пациенти с възпалително заболяване на червата.

В малък брой случаи се описват прояви на гадене при прием на първата доза IMURAN. Това може да бъде намалено при прием на таблетките след хранене.

Описват се тежки усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата при имunosупресивна терапия на пациенти с трансплантация. Не е установена точната етиология, като тези реакции може да се дължат и на високите дози кортикостероиди. При лечение на възпалително заболяване на червата с IMURAN се описва тежка диария, появяваща се отново при повторно излагане на лекарството. При





тези пациенти трябва да се има предвид възможността обострянето на симптомите да е свързано с употребата на лекарствения продукт.

При малка част от пациентите които приемат IMURAN, обикновено при такива с трансплантиран бъбрек или при такива с възпалително заболяване на червата, се описва развитие на панкреатит. Като причина за развитие на панкреатит трудно може да се определи приемът на един продукт, въпреки това появата на симптомите отново при повторен прием на продукта насочва към зависимост от приема на IMURAN.

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Не чести: Холестаза и влошаване на чернодробната функция.

Редки: Животозастрашаващо увреждане на чернодробната функция.

Рядко се описват случаи на развитие на холестаза и влошаване на чернодробната функция в резултат от приема на IMURAN, които обикновено са обратими при спиране на приема. Те могат да са съпроводени от симптоматика на реакция на свръхчувствителност (вж. Нарушения на имунната система).

Има редки съобщения за животозастрашаващо увреждане на чернодробната функция, асоциирано с продължителното приложение на azathioprine предимно у пациенти с трансплантация. Хистологичните находки включват синусоидна дилатация, чернодробна пелиоза, венооклузивна болест и нодуларна регенеративна хиперплазия.

В някои случаи при спиране на приема на azathioprine се установява временно или трайно подобрене на симптомите и хистологичната картина на черния дроб.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Редки: Алопеция.

Описани са няколко случая на алопеция при пациенти, лекувани с azathioprine и други имunosупресори. В повечето случаи това състояние се подобрява, независимо от продължаването на терапията. Връзката между приема на azathioprine и развитието на алопеция е несигурна.

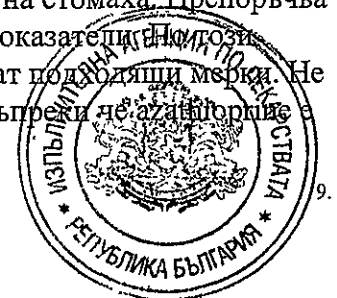
### **4.9. Предозиране**

#### **Симптоми и прояви**

Основните симптоми при предозиране с IMURAN са необясними прояви на възпаление, улцерации на лигавицата на гърлото, кръвонасядания и кървене. Те възникват в резултат на костномозъчна супресия, като най-силно са проявени след 9-14 дни. Тези признаци се проявяват по-често при систематично предозиране, като не се очакват при еднократен прием на много висока доза. Описано е предозиране при еднократен перорален прием на 7,5 g azathioprine. В резултат се развиват реакции на токсичност като гадене, повръщане и диария, като по-късно се развиват слабо проявена левкопения и слаби нарушения на чернодробната функция. Възстановяването е без усложнения за организма.

#### **Лечение**

Няма специфичен антидот. В някои случаи се прилага лаваж на стомаха. Препоръчва се мониториране на пациента, включително на хематологичните показатели. Нежелани реакции, може да се приложат подходящи мерки. Не е установен ефектът на диализата при предозиране на IMURAN, въпреки че azathioprine е частично диализируем.



## 5. Фармакологични свойства

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L04AX01

#### Механизъм на действие

Все още предстои да се изясни точният механизъм на действие. Някои от възможните механизми са следните:

- 1) Освобождаване на 6-MP, който действа като пуринов антиметаболит.
- 2) Възможно блокиране на -SH групите чрез алкилиране.
- 3) Инхибиране на много от пътищата за биосинтеза на нуклеинова киселина, като по този начин се ограничава пролиферацията на клетките, участващи в разпознаването на антигените и активирането на имунния отговор.
- 4) Промени в структурата на ДНК чрез включване на пуринови тиоаналози във веригата.

Като се имат предвид описаните механизми на действие, терапевтичният ефект на IMURAN може да се прояви след няколко седмици или месеца.

#### Фармакодинамични ефекти

Azathioprine е имидазолов дериват на 6-mercaptopurine (6-MP). Активността на метилнитроимидазоловия остатък, който е метаболит на azathioprine не е установена. Въпреки това в някои системи на организма причинява промяна в активността на azathioprine в по-голяма степен в сравнение с тази за 6-MP.

Няма зависимост между плазмените концентрации на azathioprine и 6-mercaptopurine и терапевтичната ефикасност или токсичните ефекти на IMURAN.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Резорбция

IMURAN притежава добра резорбция в горните отдели на гастроинтестиналния тракт.

#### Разпределение

Проведени са изследвания при мишки с радиоактивен  $^{35}\text{S}$ -azathioprine. Не се установява необичайно кумулиране на високи количества от продукта в някоя определена тъкан. Много малки количества  $^{35}\text{S}$  се установяват в мозъка.

Нуклеотидите, образувани по време на метаболизма на azathioprine не преминават през клетъчните мембрани и по тази причина не достигат циркулацията.

#### Метаболизъм

Azathioprine се разгражда бързо *in vivo* до 6-MP и метилнитроимидазолов остатък. 6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани, като вътреклетъчно се превръща в няколко пуринови тиоаналози, включително главния активен нуклеотид тиоинозинова киселина. Скоростта на превръщане е различна при всеки пациент. Окислението на 6-MP до неактивния метаболит тиопикочна киселина се предизвиква от ксантинооксидаза - ензим, който се инхибира от allopurinol.

#### Елиминиране

Независимо дали е приет директно или е получен *in vivo* от azathioprine, 6-MP се елиминира главно под формата на тиопикочна киселина, която е неактивен метаболит на



окислението.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Тератогенност:**

При проведени изследвания на бременни плъхове, мишки и зайци с приложение на azathioprine 5-15 mg/kg т.м. дневно през периода на органогенезата се установяват фетални аномалии, проявени в различна степен.

Установяват се тератогенни ефекти при зайци при прием на 10 mg/kg т.м. дневно.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Прежелатинизирано нишесте  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат  
Пречистена вода

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Макрогол 400  
Пречистена вода

### **6.2. Несъвместимости**

Няма описани.

### **6.3. Срок на годност**

5 години.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Вторична опаковка - картонена кутия.  
Първична опаковка - блистери PVC/Al фолио.  
Количество в една опаковка - 100 филмирани таблетки (4 блистера x 25 таблетки).

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### **Препоръки за работа с таблетки**

Препоръчва се да се спазват определените мерки за безопасност при работа с токсични вещества.

Няма установен риск при работа с филмираните таблетки IMURAN при запазено филмово покритие. Да не се нарушава целостта на филмираните таблетки.



**Препоръки при унищожаване:**

Таблетките IMURAN да се унищожават според препоръките за унищожаване на токсични вещества.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greenford,  
Middlesex UB6 0NN, UK

**8. Номер(а) на разрешението за употреба**

№ 20020842

**9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

Дата на първо разрешение: 18 октомври 2002 г.

**10. Дата на актуализиране на текста**

Юли 2006 г.

(GSK issue №16, date: 25 July 2006)

